

Untersuchungen über die Wirkung des Harnes auf Leukozyten

Michael Bar

1962

Aus dem gerichtsmedizinischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Laves

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG DES HARNES AUF
LEUKOZYTEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Bar

aus

Jerusalem/Israel



Berichterstatter: Herr Prof.Dr.Wolfgang Laves
Mitberichterstatter: --
Dekan: Herr Prof.Dr.Walter Seitz
Tag d. mdl.Prüfung: 5. Juni 1962

Brachet hat 1942 eine Arbeit über "La localisation des acides pentosenucléiques dans les tissus animaux et les oeufs d'Amphibiens en voie de développement" geschrieben. Die von ihm angegebene Vorschrift über Nucleasen haltigen Pankreas-Extrakte lautet:

"Le ferment était généralement préparé par la méthode suivante, inspirée de celle de DUBOS et MACLEOD: du pancréas de Boef (0.5-1 kilo) est passé au moulin à viande, broyé et suspendu dans 1-2 volumes d'acide acétique 0.1 N. On laisse reposer une nuit, puis on fait bouillir 10 minutes. Le liquide surnageant est filtré et neutralisé avec de la soude concentrée. On filtre à nouveau et on dialyse le liquide pendant 15 - 20 heures contre de l'eau distillé. On centrifuge le contenu du vase à dialyse et on utilise le liquide surnageant, jaune et limpide, comme ferment. Cette solution peut se conserver sous toluol à la glacière, elle perd malheureusement assez rapidement de son efficacité. Cet extrait fermentaire attaque rapidement l'acide zymonucléique: celui-ci, après une heure on deux à 65°, nest plus précipité par HCl ou l'acide acétique glacial. Cette transformation se proquit sans libération de P inorganique. On ne constate aucune action sur l'acide thymonucléique: les observations de DUBOS so voient donc entièrement confirmées. Il nous a paru utile de rechercher si la ribonucléase n'attaquait pas les phosphopotéides qui n'ont pas été examinés par DUBOS: ces substances risquaient, en effet, de se trouver dans certaines cellules et de se montrer basophiles; des essais sur la caséine ont été totalment négatifs: si on précipite ce phosphorprotéide par de l'acide acétique à la fin de la digestion (3 heures à 65°), on n'observe aucune augmentation de la teneur en P (organique et inorganidu liquide surnageant."

Nous nous sommes attaché à déterminer le temps minimum nécessaire à l'enlèvement complet de l'acide pentose-nucléique dans une préparation microscopique: qu résultat s'obtient d'habitude en 45 à 60 minutes à 65°. On peut se rendre aisément compte de l'activité du ferment en effectuant des essais sur des frottis de levure ou des coupes de pancréas. Il n'y a aucun profit à prolonger d'avantage l'action de la ribonucléase: eau chaude suffit en effect à extraire des quantités parfois appréciables d'acide pentosenucléique (de grandes différences existent à cet égard selon les organes). On tachera donc de réduire dans la mesure du possible le temps d'action du ferment: l'emploi de préparations plus concentrées notamment à partir de pancréatine suivant la méthode de DUBOS et THOMPSON) conduit à ce résultat quand il en est besoin. La générosité du Dr. KUNITZ, à qui vont tous nos remerciements, nous a valu l'avantage d'essayer de la ribonucléase recristallisée à six reprises: cet échantillon nous a permis de confirmer en tous points les conclusions fournies par les extraits ordinaires et de nous assurer de la spécificité d'action de ceux-ci. L'emploi de ces préparations très actives est indispensable dans certains cas où les pentosenucléoprotéides sont très solubles dans l'eau chaude, mais il est inutile de se livrer à cette purification, assez laborieuse, pour la recherche des pentosenucléoprotéides dans la plupart des organes. Une dernière remarque s'impose enfin: c'est que la ribonucléase quel que soit son mode d'action, n'attaque que des pentosepolynucléotides: les substances décelées sont donc des acides nucléiques et non des mononucléotides éventuellement combinés à des protéines". (1)

Mit Hilfe dieser Enzymlösungen wurden die Nucleotidverteilungen in verschiedenen Organen geprüft. Bezüglich des hämatopoetischen Systems wurden folgende Versuche

beschrieben: Brachet -

i) Thymus et organes hématopoiétiques. - Les noyaux des thymocytes se colorent intensément en bleu, leur cytoplasme apparaît en rouge. Les cellules de la substance centrale possèdent également un cytoplasme bien colorable par la pyronine; les corpuscules de Hassall demeurent incolores.

Les mêmes remarques s'appliquent aux ganglions lymphatiques et aux corpuscules de Malpighi de la rate: le noyau des lymphocytes se colore en bleu, mais leur cytoplasme n'est guère reconnaissable. Au contraire, la vive coloration du cytoplasme des lymphoblastes frappe immédiatement l'observateur. La même constatation peut-être pour les éléments jeunes de la pulpe splénique. Les travées sont beaucoup moins colorables. Les "corps tingibles" se teignent soit en rouge, soit en bleu.

Après action du ferment, les noyaux des thymocytes ou des lymphocytes ont une teinte d'un bleu moins franc, tirant fortement sur le vert. La basophilie du cytoplasme des lymphoblastes et des thymocytes disparaît complètement; les "corps tingibles" prennent maintenant des teintes, variant entre le bleu et le vert. On reconnaît généralement de nombreuses "mastzellen" dont les granulations continuent à prendre la pyronine avec avidité.

Dans la moelle osseuse, la vive coloration rouge des mégacaryocytes attire d'emblée le regard; les myéloblastes ne leur cèdent d'ailleurs guère en ce qui concerne l'intensité de la teinte prise par le cytoplasme et les nucléoles. La colorabilité des myélocytes est déjà moins accusée, tandis que la pyronine n'est presque pas conservée par les érythroblastes et les érythrocytes. La ribonucléase fera disparaître la basophilie de tous ces éléments, à l'exception des "mastzellen".

La comparaison des différents organes hématopoiétiques montre clairement que les cullules jeunes sont très riches en acide pentosenucléique et que cet acide disparaît progressivement au cours de la maturation des cellules sanguines. La basophilie des éléments "embryonnaire" est d'ailleurs bien connue, mais la nature chimique de la substance basophile restait ignorée. Cette observation nous confirme donc dans l'idée que l'acide pentosenucléique doit se trouver en rapport avec les phénomènes de multiplication cullulaire.

Dans le sang circulant, les monocytes paraissent assez riches en acide pentosenucléique; les polynucléaires neutrophiles semblent en contenir un peu tandis que les lymphocytes se comportent comme dans les organes lymphoides. Les globules rouges et les plaquettes ne prennent pas la pyronine" (1).

Ausgehend von diesen Arbeiten haben sich W. Laves und K. Thoma mit dem gleichen Problem beschäftigt. Unter Verwendung der nach Brachet's Vorschrift hergestellten Nuklease-Lösungen wurden die Angaben dieses Versuches bestätigt. ^{Bei} Untersuchung von Ausstrichen normalen Blutes ergaben sich jedoch weitere von Brachet's nicht beschriebene sehr eigenartige Befunde. Diese betrafen die Kernchromatine der weißen Blutzellen. So zeigte es sich, daß durch Pancreasextrakte nach Brachet die gesamten Kernchromatine der myelischen Elemente weitgehend verdaut wurden, also der polymorphkernigen Neutrophilen, und ihrer Vorstufen; während Kerne aller anderen, d.h. der anderen lymphatischen Elemente lediglich die Ribose-nucleotidhaltigen Anteile abgebaut wurden, die Kernchromatine im Ganzen aber erhalten blieben. Überraschenderweise traf dieses auch für die Eosinophilen zu. Auf Grund dieser Befunde schlug W. Laves ein neues System der Leukocyten vor.

Über die vermutlichen Ursachen dieser Unterschiede berichteten K. Thoma und W. Laves: "Gehen wir von den weissen Blutzellen aus. Ihre Kerne enthalten sowohl Ribo- wie auch Thymonukleinsäuren. Wesentlich erscheint nun, dass der prozentuale Anteil der beiden Nukleinsäuren grosse Unterschiede aufweist. Im allgemeinen ist festzustellen, dass die meisten Zellen myeloischen Ursprungs durch das Überwiegen des Riboseanteils gekennzeichnet sind. So finden wir einen besonders hohen Ribonukleinsäuregehalt in den Kernen der jugendlichen Promyelocyten und Myelocyten. Die reifen Granulozyten enthalten zwar etwas weniger Ribosenanteile, doch überwiegen diese noch relativ ihren Gehalt an Desoxyribonukleotiden. Im Gegensatz dazu sind alle lympho- und monocytären Elemente durch das Vorherrschen der Thymonukleinsäuren im Kern gekennzeichnet" (2).

Gelegentlich weiterer Untersuchungen wurde von W. Laves nachgewiesen, dass auch das Blutserum und der Harn die gleiche Wirkung zeigen wie der Pankreasextrakt nach Brachet. "Da die zytologische Beurteilung nicht granulärer kernhaltiger Blutzellen in Blut- und Knochenmarksausstrichen bzw. Lymph- oder Milzpunktaten seit jeher sowohl beim Gesunden als auch Blutkranken Schwierigkeiten bereiten, kann, lässt sich dieser Enzymkomplex aus Serum oder Harn in der hämatologischen Untersuchungstechnik verwenden". (4 Wiener Klinische Wochenschr.)

Besonders die Harnmethode, die zuerst von W. LAVES (4,5 = Über die Anwendung von Enz. 6-Kalikrein) eignet sich dank ihrer Einfachheit zur klinischen Verwertung. So schreibt Gardner: "Application of the urine test to blood films from a variety of hematologic patients substantiated the validity of the differential action in lysing cells of the neutrophilic series. The selective action was apparent in the very young cells of this series and was judged of value as an aid to cell

identification". (7) Weitere Untersuchungen der Methode wurden von Perkowska (8) und Aleksandrowicz (9) durchgeführt.

Bezüglich der Identität des wirksamen Enzyms in Urin variieren die Meinungen. W.LAVES hält dafür als verantwortlich eine Protease die als Begleitferment im Ribonucleasekomplex vorhanden ist und im Zusammenwirken mit der Ribonuclease die Kernveränderungen auslöst. (5) Gardner (7) behauptet, dass von den gereinigten Enzymen nur die Desoxyribonuclease eine Ähnlichkeit in ihrer Wirkung mit den Urinhydrolysetest hat. Die Behauptung von Spague und and., dass die Wirkung des Urings hauptsächlich auf der spez. Salzkonzentration des Urins beruht (10), konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

AUFGABE DER ARBEIT .

Vergleichende Untersuchungen über die Einwirkung von Harn verschiedener Spezies auf die neutrophilen Granulozyten verschiedener Menschen und Tiere.

TECHNIK

Blutausstriche, die nach der üblichen Methode angefertigt wurden, wurden 3 Minuten in reinem Methylalkohol fixiert. Die Blutausstriche wurden beim Menschen aus dem Ohrläppchenblut angefertigt. Die gleiche Methode wurde auch bei Kleintieren angewandt. Bei großen Tieren dagegen wurde das Blut zuerst mit Natriumzitrat versetzt und später nach Verlauf von höchstens einer Stunde zu Ausstrichen verwendet. Vergleichende Versuche zeigten, daß der Zusatz von Natriumzitrat keinerlei Einfluß auf das Ergebnis hat.

Der Urin wurde teilweise durch Katheterismus in der Tierärztlichen Universitätsklinik München beschafft, teils auch im Schlachthof sofort nach Tötung der Tiere direkt aus der Blase entnommen. Die jeweils verwendeten Urinproben stammen von mehreren Individuen (4-20). Die Harproben wurden jeweils anschließend bei 4°C 24 Stunden lang in Zellophanbeutel gegen Leitungswasser dialysiert und filtriert. Zur Hemmung des Bakterienwachstums, das ja auch im Kühlschrank nicht völlig ausbleibt, wurde eine 1:5000 verdünnte Cialit-Lösung zugesetzt.

Die Blutausstrich wurden dann in Farbtröge gestellt, welche bis zur halben Höhe der Objektträger mit den Urindialysaten gefüllt waren und zwar 20 Minuten lang bei 40°C $\pm$ 2°. Bei größeren Mengen von Urin wurden da-

zu gewöhnliche Färbeküvetten im Wasserbad, die zur Hälfte mit Urin gefüllt waren, verwendet. Bei kleineren Mengen von Urin wurden geschlossene Petrischalen, die als "feuchte Kammern" sich in einem Wasserbad befanden, benutzt. In den Petrischalen lag auf einer dicken Unterlage von mit Wasser getränktem Filterpapier der Objektträger. Auf dem Objektträger befand sich ein Tropfen des Urins.

Die Blutausstriche wurden nach Abspülen mit destilliertem Wasser und Trocknen gefärbt.

- methoden: a) May Grünwald
b) Feulgen

BEFUNDE

Zur Auswertung kamen ca 500 behandelte Ausstriche. Die Auswertung der Präparate erfolgte einerseits quantitativ durch Errechnung des Prozentsatzes der verdauten neutrophilen Granulozyten, andererseits qualitativ durch vergleichende Einstufung der verschiedengradigen Verdauung. Dabei hat sich gezeigt, daß die Beobachtungen von Laves und anderen Autoren, daß nur die neutrophilen Granulozyten (im Gegensatz zu anderen Leukozyten) durch den Urin verdaut werden, stimmen, und zwar nicht nur beim Menschen, sondern auch bei einigen Tierarten.

Schon bei Beginn der Arbeit hat sich gezeigt, daß sowohl die Empfindlichkeit der Neutrophilen verschiedener Tierarten gegenüber der Verdauung durch den Harn wie auch die Wirkung des Harns der verschiedenen Tierarten auf die Neutrophilen erhebliche Differenzen aufweist. Dabei stellte sich heraus, daß bei den Tierarten, deren Neutrophile der Verdauung unterlagen, hinsichtlich dieser Verdauung Schwankungen bei den verschiedenen Inui-

viduen zu verzeichnen waren. Als ausschlaggebend bei diesen Fällen erwies sich eine Erhöhung der Temperatur oder eine Verlängerung der Zeit der Verdauung. Bei Arten dagegen, deren Neutrophile bei 40° und 20 Minuten Dauer keine Verdauung zeigten, konnte auch bei Verlängerung der Zeit und Erhöhung der Temperatur keine eindeutige Verdauung nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Wirksamkeit des Urins hat sich erwiesen, daß kein Zusammenhang mit dem spezifischen Gewicht des Urins (vor der Dialyse) besteht. Das wirksame Enzym konnte bei dem normalerweise nicht verdauenden Urin erst bei einer 20-fachen Konzentration des Urins nachgewiesen werden, wo gegen die Verdauung mit wirksamen Urinen noch bei einer Verdünnung von 1:40 beobachtet werden konnte.

Verdauung bei den verschiedenen Arten: beim Menschen werden die Neutrophilen Kerne fast aller Individuen vom Harn verdaut. Bei Hunden und Katzen werden die Neutrophilen Kerne noch vom Harne einzelner Personen teilweise verdaut während bei Rindern, Schweinen, Schafen, Pferden, Lama, Kaninchen, Meerschweinchen und Hühnern bei oben genannten Bedingungen keine Verdauung mehr stattfindet.

Wirksamkeit der Urine der verschiedenen Arten: Die Urine von Schafen, Rindern und Pferden sind gegenüber menschlichen Neutrophilenkernen am wirksamsten. Bei Menschen und Hunden finden wir in der Wirksamkeit beachtliche Schwankungen. Schweineurin dagegen ist fast völlig unwirksam.

DISKUSSION

Die Tabelle I gibt die Mittelwerte von folgenden Versuchsreihen an:

Blutausstriche von 10 Menschen;

Blutausstriche von 8 Hunden, 6 Katzen, 12 Rindern, 12 Schweinen, 12 Schafen, 6 Pferden, 3 Kaninchen, 3 Meer-schweinchen, 1 Huhn und 1 Lama.

Die Tabelle beweist, daß die Verdauung der menschlichen Neutrophilenkerne am stärksten erfolgt, wobei nur bei einem Menschen der untersuchten Gruppe sich eine Abweichung zeigte (Human B). Bei einer Wiederholung der Untersuchung nach einem Monat erfolgte dann auch hier die gleiche Verdauung wie bei anderen Menschen. Die Kontrolluntersuchungen der anderen Individuen wiesen keine zeitlichen Schwankungen auf.

Die Hälfte der untersuchten Hunde Neutrophilenkerne zeigte eine deutliche Verdauung. Bei einer Erhöhung der Bebrütungs-temperatur wiesen schließlich a l l e Hunde eine Verdauung ihrer Neutrophilen auf. Zwei Katzen Neutrophilenkerne zeigten ebenfalls eine leichte Verdauung auf.

Bei den Neutrophilenkernen der anderen Tierarten war keine Verdauung festzustellen, obwohl eine gewisse Hydrolyse der Kerne besonders bei höheren Temperaturen nicht zu übersehen war. Da jedoch das wirksame Enzym des Urins bis heute noch nicht eindeutig identifiziert werden konnte, können wir keine Rückschlüsse auf das verschiedene Verhalten der Neutrophilen ziehen.

Hinsichtlich des Grades der Anfälligkeit der Neutrophilen für die Verdauung läßt sich keine allgemeingültige Gesetzmäßigkeit affinden. Eine Tatsache verdient jedoch besondere Beachtung: es findet sich eine klare Trennung in zwei große Gruppen, eine, bei der die Neutrophilen verdaut werden, und eine andere, bei der es zu keiner Verdauung kommt. Hiermit eröffnet sich die Möglichkeit

eines neuen diagnostischen Hilfsmittels.

Die Tabelle II behandelt die Verdauungsaktivität von in verschiedener Weise vorbehandelten Urine.

Die Bebrütungszeit und -Temperatur blieben gleich.

Das Verfahren, das erstmalig von W. Laves und K. Thoma beschrieben und später auch von den polnischen Autoren (8,9) angewandt wurde, basierte auf Dialyse des Harns mit anschließender Erwärmung auf 58°C für 20 Minuten. Die Erwärmung wurde angewandt, um möglicherweise andere im Urin vorkommende Fermente, die den Versuch stören würden, auszuschalten. Die amerikanischen Autoren (7) gebrauchten bei ihren Versuchen einen nicht dialysierten Harn. Die durchgeführten Versuche zeigen, daß die Technik von W. Laves und K. Thoma bezüglich der Dialyse richtig war. Obwohl die Verdauungsaktivität dialysierter Urine ein wenig schwächer ist, kommt es bei nicht dialysiertem Urin durch die hohe Salzkonzentration leicht zu unspezifischen Hydrolysen und dadurch zum Verwischen des mikroskopischen Bildes. Das Erwärmen des Urins dagegen vermindert seine Verdauungsfähigkeit erheblich. Dieses beruht auf der Thermolabilität aller Enzyme die nicht zu den Nukleasen gehören. Die Kernverdauung der Neutrophilen beruht daher in erster Linie auf einer Nuklease-wirkung. Vielleicht kommen zusätzlich noch unspezifische Faktoren hinzu.

Die geringe Konzentration des erforderlichen Enzyms ist ersichtlich aus der Tabelle III. Andererseits ist der sonst nicht wirksame Schweineurin erst bei einer 20-fachen Konzentration wirksam. Die Tabelle zeigt auch, daß die Verdauung nicht von der Salzkonzentration des Urins, wie von Spague (10) behauptet wurde, abhängig ist.

Tabelle II bei 40°C 20 min.

Schweineurin			Rindurin			Hammelurin		
norm.	dialys.	dialys. +58° norm	dialys.	dialys. +58° norm	dialys. +59° norm.	dialys.	dialys. +59° norm.	
-	-	-	-	-	-	-	-	Schwein
-	-	-	-	-	-	-	-	Rind
-	-	+++ 100%	++ 80%	++ 35%	+++ 80%	+++ 90%	-	Rind <u>BLUT</u>
-	-	+++ 100%	++ 100%	++ 50%	+++ 100%	+++ 100%	+	Human A
-	-	+++ 100%	+++ 90%	++ 90%	+++ 100%	+++ 100%	++ 50%	Human B

norm.: normales Urin, filtriert
dialys.: dialysiertes Urin, 24 St. bei 4° gegen Leitungswasser.
dialys.+58: dialysiertes Urin, für 20 min. auf 58° erwärmt.

Tabelle III Verdünnungsreihe mit destilliertem Wasser, bei 40°C 20 min.

<u>Rindurin</u>			<u>Hammelurin</u>				
1:2	1:4	1:10	1:2	1:4	1:10	1:20	1:40
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
+++ 100%	++ 70%	+ 50%	+++ 100%	+++ 90%	+++ 90%	+++ 90%	+ 10%
+++ 100%	+++ 90%	++ 90%	+++ 100%	+++ 70%	+++ 70%	+++ 70%	+ 70%
+++ 100%	+++ 90%	++ 90%	+++ 100%	+++ 90%	+++ 90%	+++ 90%	++ 10%

ZUSAMMENFASSUNG

Mensch und Tiere lassen sich hinsichtlich der Verdaulichkeit ihrer neutrophilen Granulozyten durch Urine in zwei Gruppen einteilen.

Ob es sich dabei um ein artspezifisches Prinzip handelt, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Literaturverzeichnis

- 1) Brachet J., "La localisation des acides pentosenucléiques dans les tissus animaux et les oeufs d'Amphibiens en voie de développement"
- 2) Laves W. und Thoma K., "Histoenzymatische Untersuchungen an den Formelementen des Blutes und des Knochenmarks" Folia Haematologica 70, 1/2, 1950
- 3) Laves W., "Über ein neues System der Leukozyten" Mchn. Med. Wschr. Nr. 5/1951
- 4) Laves W., Thoma K., Oberdorfer A., "Über ein einfaches Verfahren zur zytoenzymatischen Untersuchung von Blut- und Knochenmarksausstrichen und seine Bedeutung für das Studium leukämischer Zellen". Wiener klin. Wschr. 64 (1952), Nr. 1, S. 4-8
- 5) Laves W., "Über die Anwendung von Enzymen in der Hämatologie und die physiologische Bedeutung der Nucleasen für die periphere Leukozytensteuerung" Acta Haematologica Vol. 8, Fasc. 1/2 (1952)
- 6) Laves W., "Über enzymatische Eigenschaften des Kallikreins". Zeitschr. f. Orthopädie u. ihre Grenzgebiete, 81. Band, 2. Heft, 1951
- 7) Gardner E.jr., Wright C. and Williams B.(., "An Evaluation of the Urine Hydrolysis Test for Primitive White Blood Cell Differentiation" The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, Vol.55, No. 6, Pages 883-896, June, 1960
- 8) Perkowska E., "Relationship between the Age of the Neutrophil and the Susceptibility of its Nucleus to Hydrolysis with Urine Dialysate" Acta haemat. 17, 247-249, 1957
- 9) Aleksondrowicz J., Urbanczyk J., Ostrowska A., Sierko J., "Further Research on the Activity of Ribonucleas in the Blood and Urine of Patients suffering from Proliferative Hemocytopathia" Blood 13: 652, 1958
- 10) Spague C.C., Green R.T., Carrera A.E., "Differential Extraction of Nucleoprotein from Human Leukocytes" "J. Lab. & Clin. Med. 50: 955, 1957

Das Thema verdanke ich Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Laves, dem ich überdies auch für seine fachkundige Leitung verpflichtet bin.

Herrn Dr. G. Falzi danke ich hiermit für die tatkräftige Unterstützung meiner Arbeiten und besonders auch für die Mithilfe bei der Aufstellung der Tabellen.

Ärzte und Assistenten der Chirurgischen Klinik der tierärztlichen Fakultät München waren so freundlich, mir das notwendige Material für meine Untersuchungen zur Verfügung zu stellen.

cand.med.Michael Bar
M ü n c h e n 13.
Türkenstr. 50

München, den 20. Mai 1962

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 14.7.33 in Warschau/Polen als Sohn des
Diplom Kaufmanns Leon Barenbaum und seiner Ehefrau Pnina
Barenbaum geborene Bliznianski, geboren. Meine Eltern st arben
infolge des Krieges im Jahre 1944. Nach dem Ariege besuchte ich
zum ersten male die Schule und beendete in Polen die erste Volks-
schulklasse. Im Jahre 1947 gelangte ich mit Hilfe meiner Verwand-
ten nach Israel.

In Jerusalem besuchte ich das Beth Hakerem Gymnasium und machte
1955 mein Abitur. Da ich zum Medizinstudium in Jerusalem keinen
Platz bekommen konnte, kam ich Ende 1955 nach München, nach ver-
herigem Briefwechsel mit dem Syndikus der Münchener Universität
und studiere seither in München. Mein Physikum habe ich im Jahre
1958 mit der Note "gut" bestanden.

Im Jahre 1961 (März) habe ich meine jetztige Ehefrau Rina, geb.
Rothenberg in Israel geheiratet.

Ende des Jahres 1961 bestand ich mein ärztliches Staatsexamen
mit der Note "sehr gut".

